

Den dominerende rolle af bakteriellungebetændelse som en Dødsårsag ved pandemisk influenza: Implikationer for beredskabet mod pandemisk influenza

David M. Morens, Jeffery K. Taubenberger og Anthony S. Fauci

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

(Se den redaktionelle kommentar af McCullers på side XXX-XXX.)

Baggrund. Trods tilgængeligheden af offentliggjorte data om 4 pandemier, der har fundet sted i løbet af de sidste 120 år, Der er kun lidt moderne information om dødsårsagerne forbundet med influenzapandemier.

Metoder. Vi undersøgte relevante oplysninger fra den seneste influenzapandemi, der fandt sted i tiden før brugen af antibiotika, den spanske syge-pandemi i 1918-1919. Vi undersøgte lungevævssektioner indsamlet under 58 obduktioner og gennemgik patologiske og bakteriologiske data fra 109 publicerede obduktionsserier, der beskrev 8398 individuelle obduktionsundersøgelser.

Resultater. De obduktionsprøver, vi undersøgte fra personer, der døde af influenza i perioden 1918-1919, udviste ensartet alvorlige forandringer, der tydede på bakteriellungebetændelse. Bakteriologiske og histopatologiske resultater fra publicerede obduktionsserier implicerede tydeligt og konsekvent sekundær bakteriellungebetændelse forårsaget af almindelige bakterier i de øvre luftveje i de fleste influenzadødsfald.

Konklusioner. Størstedelen af dødsfaldene i influenzapandemien 1918-1919 skyldtes sandsynligvis direkte sekundær bakteriellungebetændelse forårsaget af almindelige bakterier i de øvre luftveje. Mindre substantielle data fra de efterfølgende pandemier i 1957 og 1968 er i overensstemmelse med disse resultater. Hvis alvorlig pandemisk influenza i høj grad er et problem med viral-bakteriell kopatogenese, skal pandemiplanlægning gå ud over at adressere den virale årsag alene (f.eks. influenzavacciner og antivirale lægemidler). Forebyggelse, diagnose, profylakse og behandling af sekundær bakteriellungebetændelse samt oplagring af antibiotika og bakterievacciner bør også være højt prioriteret i pandemiplanlægningen.

"Hvis grippe fordømmer, udføres de sekundære infektioner" [1, s. 448].

—Louis Cruveilhier, 1919

Beredskabsstrategier for influenzapandemier i USA [2] antager 3 niveauer af potentiel alvorlighed svarende til pandemierne af H1N1 i det 20. århundrede "Spansk syge" (1918-1919), H2N2 "Asiatisk influenza" (1957-1958) og H3N2 "Hongkong-influenza" (1968-1969), som

var ansvarlige for henholdsvis 675.000 [3], 86.000 [4] og 56.300 [5] overdødsfald i USA. Ekstrapolering fra pandemidata fra 1918-1919 til den nuværende befolknings- og aldersprofil har fået amerikanske embedsmænd til at planlægge mere end 1,9 millioner overdødsfald under en alvorlig pandemi [2].

Et vigtigt spørgsmål relateret til pandemiberedskab forbliver ubesvaret: hvad dræbte mennesker under pandemien 1918-1919 og efterfølgende influenzapandemier? I den foreliggende undersøgelse har vi undersøgt genudskårne vævsprøver indsamlet under obduktion fra 58 influenzaofre i 1918-1919 og har gennemgået epidemiologiske, patologiske og mikrobiologiske data fra offentliggjorte rapporter for 8398 obduktioner, der vedrører dette spørgsmål. Vi har også gennemgået relevante oplysninger, akkumuleret over 9 årtier, relateret til cirkulation af efterkommere af 1918-virusen. Med

I forbindelse med den nylige rekonstruktion af den pandemiske influenzavirus fra 1918 er forskere begyndt at undersøge, hvorfor den var så dødelig [6, 7]. Baseret på nutidige og moderne beviser konkluderer vi her, at influenza A-virusinfektion-

Modtaget 13. juni 2008; accepteret 8. juli 2008; elektronisk udgivet XX. august 2008.

Potentielle interessekonflikter: ingen rapporteret.

Finansiel støtte: Intramuralt forskningsprogram fra National Institutes of Health; National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Præsenteret delvist: Årsmøde 2006 i American Epidemiological Society, Berkeley, Californien, 30. marts 2006; og Årsmøde 2007 i American Epidemiological Society, Boston, Massachusetts, 26. marts 2007.

Genoptryk eller korrespondance: David M. Morens, MD, Bygning 31, Værelse 7A-10, 31 Center Dr., MSC 2520, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-2520 (dmorens@niaid.nih.gov).

The Journal of Infectious Diseases 2008; 198:xxx Denne

artikel er i det offentlige domæne, og der gøres ikke krav på ophavsret.

0022-1899/2008/19807-00XX

DOI: 10.1086/591708

tion i forbindelse med bakteriel infektion førte til det meste af dødsfald under pandemien 1918-1919.

METODER

Undersøgelse af vævsprøver fra influenzaen i 1918-1919

dødsfald. Vi gennemgik hæmatoxylin- og eosin-farvede præparater genudskåret fra blokke af lungevæv opnået under obduktion fra 58 dødsfald som følge af influenza i 1918-1919. Disse materialer, der blev sendt under pandemien fra forskellige militærbaser i USA til Det nationale vævsarkiv under Forsvarets Institut Patologi [8-10] repræsenterer alle kendte influenzatilfælde fra denne samling, hvortil der er tilgængeligt lungevæv.

Patologiske og bakteriologiske forskningsoptegnelser fra 1918–

Influenzapandemien i 1919. Vi gennemgik slutningen af det 19. århundrede og begyndelsen af det 19.

Litteratur fra det 20. århundrede om makroskopisk og mikroskopisk influenzapatologi og bakteriologi, inklusive beviser fra obduktioner i 1918-1919 serier med obduktionskulturer af lungevæv, blodprøver (normalt hjerteblod), pleuravæske og prøver fra andre områder. I et forsøg på at finde alle publikationer, der muligvis rapporterer om influenzapatologi og/eller bakteriologi i 1918-1919, søgte vi

vigtige bibliografiske kilder [f.eks. 11-17] for artikler på alle sprog og indholdsfortegnelser fra større tidsskrifter på engelsk, tysk og fransk; derudover søgte vi i alle de papirer, vi identificerede for yderligere citater. Ud fra mere end 2000 sådanne publikationer har vi omhyggeligt undersøgt de 1539 rapporter, der indeholdt humane patologiske og/eller bakteriologiske fund (den fulde bibliografiske liste er tilgængelig på <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography.htm>), hvoraf 109 gav nyttige bakteriologiske oplysninger afledt af 173 obduktionsserier. Disse serier rapporterede 8398 individuelle obduktionsundersøgelser udført i 15 lande, hvilket kan karakteriseret som følger: 96 post mortem lungevævskulturer, 42 blodkulturer og 35 pleuravæskeskulturer. Når de blev udgivet som dele af en obduktionsserie, som vi inkluderede i vores analyserer ante mortem-kulturer af blod- og pleuravæskeprøver, som hovedsageligt blev opnået i sygdommens terminale stadier. Priori stratificerede vi data efter militær og civil befolkning (se Diskussion), og ud fra kvaliteten af resultaterne af lungevævskulturen, hvor de 68 obduktionsserier med lungekræft anses for at være af "højere kvalitet". vævskulturreresultater, der for alle obduktioner rapporterede både tilstedeværelsen og fraværet af negative kulturreresultater og de bakterielle komponenter i blandede kulturreresultater.

RESULTATER

Baggrundsepidemiologiske data om influenzadødelighed

i 1918-1919. Selvom dødsattester, der viser hjerte- og andre kroniske dødsårsager steg i antal i løbet af tidsrammen for pandemien 1918-1919 [18], for alle aldersgrupper dødsfald var overvejende forbundet med lungebetændelse og relaterede lungekomplikationer [13, 14, 18-20]. Pandemien forårsagede en "W-formet" aldersspecifik dødelighedskurve, som udviste toppe i spædbarnsalderen, mellem omkring 20-40 år, og i

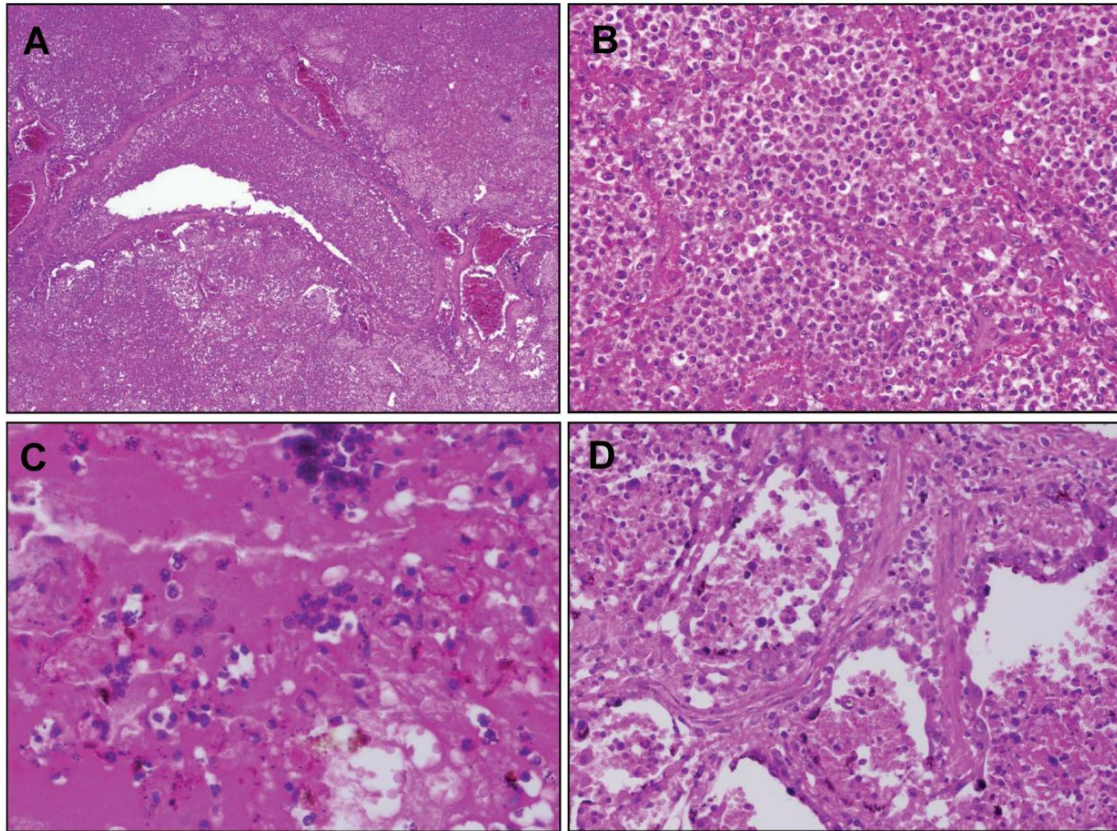
ældre personer [3, 21]. I alle aldersgrupper under 65 år år var dødeligheden for influenza forhøjet ud over, hvad ville have været forventet på baggrund af data fra den tidligere pandemien af "russisk influenza" (1889-1893) [3, 22, 23]. Den Den øgede dødelighed i de 3 højrisikogrupper skyldtes primært den øgede hyppighed af bronkopneumoni, ikke til øget forekomst af influenza eller øget bronkial-dødeligheden for lungebetændelse [19]. Fordi få obduktionsrapporter og så vidt vi ved, omhandlede ingen obduktionsserie tilstande Udover overvejende pulmonale komplikationer tages ikke-pulmonale dødsårsager ikke i betragtning her.

Histologisk undersøgelse af lungevæv fra ofre i 1918 .

undersøgelse af omskårne lungevævssnit fra influenza i 1918-1919 Casematerialet afslørede i stort set alle tilfælde overbevisende histologiske tegn på alvorlig akut bakteriel lungebetændelse, enten som den dominerende patologi eller i forbindelse med underliggende patologiske træk nu menes at være forbundet med influenzavirusinfektion [10, 24] (figur 1). Sidstnævnte omfatter nekrose og afskalning af det respiratoriske epitel i det trakeobronkiale og bronkiolære træ, dilatation af alveolære kanaler, hyalinmembraner og tegn på reparation af bronkial- og/eller bronkiolært epitel [25, 26]. Størstedelen af de undersøgte tilfælde påviste asynkrone histopatologiske ændringer, hvor forskellige udviklingsstadier af den infektionsmæssige proces, fra tidlig bronkiolære ændringer til alvorlig bakteriel parenkymal ødelæggelse var bemærkede i fokale områder. Det histologiske spektrum, der blev observeret i tilfældene, svarede til den karakteristiske patologi for bakteriel lungebetændelse, herunder bronkopneumoni [10,24-33]: lobar konsolidering med lungeinfiltration af neutrofiler ved pneumokokpneumoni; en bronkopneumonisk mønster, ødem og pleuraeffusioner ved streptokok- og undertiden pneumokok-pneumoni; og ved stafylokok-pneumoni flere små abscesser med en markant neutrofil infiltration i luftveje og alveoler [27]. Bakterier var almindeligvis observeret i sektionerne, ofte i massive antal.

Publicerede patologiske og/eller bakteriologiske fund fra

Influenzapandemien 1918-1919. Selvom årsagen til influenza var omstridt i 1918, var der næsten universel enighed blandt eksperter [f.eks. 20, 27-33] at dødsfald stort set aldrig var forårsaget af selve den uidentificerede ætiologiske agens, men var et direkte resultat af alvorlig sekundær lungebetændelse forårsaget af velkendt bakterielle "pneumopatogener", der koloniserede de øvre luftveje (primært pneumokokker, streptokokker og stafylokokker). Uden denne sekundære bakterielle lungebetændelse, Eksperter mente generelt, at de fleste patienter ville være kommet sig [20]. Med hensyn til type, mønster og dødelighed var influenzaassocieret bakteriel lungebetændelse typisk for lungebetændelse, der var endemisk i perioder, hvor influenza ikke var udbredt [25, 28, 33, 34]. Som beskrevet ovenfor, i tilfælde hvor en enkelt lungepatogen blev udvundet fra kultur, svarede den anatomisk-patologiske type af lungebetændelsen normalt til hvad der var forventet. Bakterier blev almindeligvis observeret i tilfælde af lungebetændelse forårsaget af hver af disse patogener. Sådanne fund



Figur 1. Eksempler på hæmatoxylin- og eosin-farvede post mortem-lungesnit fra 4 ofre for influenzapandemien 1918-1919 (se tekst). A, Typisk billede af svær, udbredt bakteriel bronkopneumoni med transmural infiltration af neutrofiler i en bronkiol og med neutrofilfyldning luftrumene i de omgivende alveoler (original forstørrelse, 40). B, Massiv infiltration af neutrofiler i luftrumene i alveolerne forbundet med bakteriel bronkopneumoni som i A (original forstørrelse, 200). C, Bronkopneumoni med intraalveolært ødem og blødning. Talrige bakterier er synlige både i ødemvæsken og i makrofagernes cytoplasma (original forstørrelse, 400). D, Bronkopneumoni med tegn af lungereparation. Det alveolære epitel er hyperplastisk; interstitiel fibrose ses mellem alveolerne (original forstørrelse, 200).

afspejler den karakteristiske patologi ved bakteriel lungebetændelse [10, 25, 27].

Overraskende aspekter ved dødsfald relateret til influenza i 1918-1919 som følge af lungebetændelse omfattede følgende: (1) den høje forekomst af sekundær lungebetændelse forbundet med standard bakterielle pneumopatogener; (2) hyppigheden af lungebetændelse forårsaget af begge blandede pneumopatogener (især pneumokokker og streptokokker) og af andre blandede bakterier i de øvre luftveje; (3) aggressiviteten af bakteriel invasion af lungen, ofte hvilket resulterer i et "fænomenalt" [30] antal bakterier og polymorfonukleære neutrofiler, såvel som omfattende nekrose, vaskulitis og blødning [20, 32, 33]; og (4) overvægten af bronkopneumoni og lobulær pneumoni, i modsætning til lobar pneumoni, hvilket stemmer overens med diffus prædisponerende bronkiolær skade [27-33].

Moderne synspunkter på den naturlige historie af alvorlig influenza under influenzapandemien i 1918-1919. Ved at undersøge obduktionsmaterialer fra en række patienter i forskellige stadier under influenza af sygdommen identificerede patologer i 1918-1919 den primære læsion ved tidlig svær influenzaassocieret lungebetændelse som deskvamativ

trakeobronchitis og bronkiolitis, der strækker sig diffust over hele eller meget af lungetræet til alveolekanalerne og alveolerne, forbundet med afskalling af bronkiolære epitelceller til basalkanalen lag, dannelse af hyalinmembran i alveolære kanaler og alveoler, og duktal dilatation [20, 24, 27, 29-33].

Primær "panbronchitis" [35] blev anset for at give hurtigt genlyd spredende epitelial cytotolytisk infektion i hele bronkialområdet træ [32, 35, 36]; dette mentes at have ført til den sekundære spredning af enorme mængder bakterier langs den blotlagte bronkialt epitel til alle dele af bronkialtræet, hvorefter fokale bronkiolære infektioner brød igennem i lungeparenkym. Sekundær bakterieinvasion og zoner af vaskulitis, kapillærtrombose og nekrose omkringliggende områder af bronkiolskader blev set i alvorlige tilfælde. Som det var tilfældet for De 58 obduktionssager, vi gennemgik (se ovenfor), viste offentliggjorte obduktioner for ofre for pandemien 1918-1919 generelt histopatologisk asynkronitet [20]. Reparation, repræsenteret ved tidlig epitelregenerering, kapillærreparation og lejlighedsvis fibrose blev almindeligvis set i vævssnit fra selv de mest fulminante dødelige tilfælde [20, 27, 32]. Blandt de 60% af

Tabel 1. Resultater af bakteriekultur i obduktionsserie, der involverede 96 obduktionskulturer af lungevæv fra ofre for 1918-1919 influenzapandemi.

Type af obduktionsserie	Antal resultater	Antal (%) kulturer, hvorfra organismen blev udvundet, pr. organisme							
		Streptokokker lungebetændelse	Streptokokker hæmolytisk	Stafylokokker aureus	Diplokokker intracellulær meningitis	Blandet pneumopatogener	Bacillus influenza	Andre bakterie	Ingen vækst
Alt militært (nr. 60)	3515	855 (24,3)	615 (17,5)	263 (7,5)	40 (1,1)	707 (20,1)	387 (11,0)	484 (13,8)	164 (4,7)
Alle civile (nr. 36)	1751	380 (21,7)	281 (16,0)	164 (9,4)	1 (0,1)	398 (22,7)	132 (7,5)	339 (19,4)	56 (3,2)
Alt militært og civil (nr. 96)	5266	1235 (23,5)	896 (17,0)	427 (8,1)	41 (0,8)	1105 (21,0)	519 (9,9)	823 (15,6)	220 (4,2)
Alle af højere kvalitet militær og civile (nr. 68)	3074	712 (23,2)	553 (18,0)	238 (7,7)	21 (0,7)	828 (26,9)	144 (4,7)	353 (11,5)	225 (7,3)
Overvægt af pneumopatogener ikke bekræftet (n = 14)	1115	209 (18,7)	132 (11,8)	52 (4,7)	0 (0,0)	24 (2,2)	210 (18,8)	402 (36,1)	86 (7,7)

BEMÆRK. Bakterierne er opført med deres almindelige navne i 1918. Streptococcus pneumoniae blev dyrket og (nogle gange) typebestemt med antisera i type I, II, III, IV; type IV blev generelt betragtet som indeholdende et antal "ikke-typebare typer". Streptococcus hemolyticus svarer sandsynligvis til Streptococcus pyogenes i de fleste tilfælde; de fleste observatører skelnede mellem Staphylococcus aureus og Staphylococcus albus, men i nogle tilfælde bemærkede observatører kun "Staphylo-coccus", som vi kategoriserede som "aureus", hvis konteksten antydede en patogen organisme. Diplococcus intracellulare meningitidis svarer til Neisseria meningitidis. Bacillus influenzae svarer til Haemophilus influenzae. Se Resultater for detaljer om "blandede pneumopatogener" og "andre bakterier" kategorier. Mange "andre" organismer var utvivlsomt utydede pneumokokker og streptokokker. Fed skrift angiver den største procentdel.

a En serie af højere kvalitet blev defineret som en serie, hvor resultaterne af lungevævskultur for alle obduktioner rapporterede både tilstedeværelsen og fraværet af negative kulturresultater og de bakterielle komponenter i blandede kulturresultater.

personer, der overlevede så alvorlig lungebetændelse, alvorlig kronisk luftevejsskade var tilsyneladende sjældne [37, 38].

Bakteriologiske undersøgelser i obduktionsserier i 1918 – Influenzapandemien i 1919. Negative resultater fra lungeudforskning blev usædvanlig i de 96 identificerede militære og civile obduktioner serie, som undersøgte 5266 forsøgspersoner (4,2% af de samlede resultater) (tabel 1; fuldstændig bibliografisk liste tilgængelig på <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography.htm>). I de 68 obduktionsserier af højere kvalitet, hvor muligheden for urapporterede negative kulturer kunne udelukkes, 92,7% af obduktionerne Lungekulturer var positive for 1 bakterie (tabel 1). Af disse 96-serien, 82 rapporterede pneumopatogener i 50% af de undersøgte lunger, enten alene eller i blandede kulturresultater, der inkluderede andre bakterier (tabel 1). Udbrud af meningokokpneumoni, der komplicerede influenza, blev også dokumenteret [39]. Trods højere dødelighedsrater i militæret, forskellene i hyppigheden, hvormed specifikke bakterier blev isoleret fra lungevævskulturer (tabel 1) og fra blod- og pleura- eller empyemvæsker (data ikke vist) var minimale. Mange af Serierne var metodologisk stringente: i et studie med cirka 9000 forsøgspersoner, der blev fulgt fra klinisk præsentation med influenza til obduktion [40], opnået, med steril teknik, kulturer af enten pneumokokker eller streptokokker fra 164 ud af 167 lungevævsprøver. Der var 89 renkulturer af pneumokokker; 19 kulturer hvorfra kun streptokokker blev fundet; 34, der gav blandinger af pneumokokker og/eller streptokokker; 22, der gav en blanding af pneumokokker, streptokokker og andre organismer (fremtrædende pneumokokker og ikke-hæmolytiske streptokokker); og 3 at

gav kun ikke-hæmolytiske streptokokker. Der var ingen negative resultater fra lungeudforskning.

I de 14 ud af 96 obduktionsserier, der ikke rapporterede overvægten af lungepneumopatogener [29, 36, 41-53], tegnede pneumopatogener sig tilsammen for 37,4% af dødsfaldene som følge af lungebetændelse. Resten af dødsfaldene var samlet forbundet med enten kultur af ikke-pneumopatogene "andre bakterier", såsom ikke-hæmolytiske og viridans streptokokker, "grønproducerende streptokokker" [54], svarer sandsynligvis i vid udstrækning til hæmolytiske streptokokker, ukarakteriserede diplostreptokokker, *Micrococcus (Moraxella) catarrhalis*, *Bacillus (Escherichia) coli*, *Klebsiella* -arter og komplekse blandede bakterier (36,1% af kulturerne). Kulturer gav også *Bacillus influenzae* (18,8%) og ingen bakterievækst (7,7%). Disse fund afspejler rater for bakteriel isolation svarende til dem i den rapporterede serie overvægten af pneumopatogener (ovenfor og tabel 1), men med højere isolationsrater for "andre bakterier", der opvejer den lavere isolationsrate for pneumokokker, streptokokker og stafylokokker. Det er bemærkelsesværdigt, at pneumokoktypningsantisera ikke var tilgængelige i 11 af disse 14 studier, og at mange af de kultiverede "andre" bakterier blev rapporteret som "gram-positive diplokokker", "streptokokker" eller "diplostreptokokker" (data ikke vist), hvilket stemmer overens med muligheden for, at nogle af de uidentificerede organismer i kulturen i denne tidlige æra med bakteriel typning kan have været pneumopati-gens.

Den dominerende koinficerende mikroorganisme i lungevæv Kulturer indeholdende 1 pneumopatogen var *Bacillus influenzae* (svarende stort set til den moderne *Hemophilus influenzae*), en organisme i de øvre luftveje, der ikke er almindeligt forekommende. i renkultur af prøver fra ethvert anatomisk rum [20, 36, 55]. *Bacillus influenzae* havde en tendens til at opstå tidligt i symptomerne-

Tabel 2. Resultater af bakteriedyrkning i obduktionsserier, der involverer dyrkning af blod og pleuravæske eller empyemvæske fra ofre for Influenzaepidemien 1918-1919.

Type af obduktionsserie	Antal resultater	Antal (%) kulturer, hvorfra organismen blev udvundet, pr. organisme							
		Streptokokker lungebetændelse	Streptokokker hæmolytisk	Stafylokokker aureus	Diplokokker intracellulær meningitis	Blandet pneumopatogener	Bacillus influenza	Andre bakterie	Ingen vækst
Blodkultur (nr. 42)									
Alt militært og civil	1887	509 (27,0)	377 (20,0)	68 (3,6)	5 (0,3)	28 (1,5)	61 (3,2)	278 (14,7)	561 (29,7)
Pleuravæske eller empyemvæske kultur (nr. 35)									
Alt militært og civil	1245	263 (21,1)	539 (43,3)	59 (4,7)	0 (0,0)	74 (5,9)	21 (1,7)	45 (3,6)	244 (19,6)

BEMÆRK. Bakterierne er opført med deres almindelige navne i 1918. Streptococcus pneumoniae blev dyrket (og nogle gange) typebestemt med antisera i type I, II, III, IV og V; type IV blev generelt betragtet som indeholdende et antal "ikke-typebare typer". Streptococcus hemolyticus svarer sandsynligvis til Streptococcus pyogenes i de fleste tilfælde; de fleste observatører skelnede mellem Staphylococcus aureus og Staphylococcus albus, men i nogle tilfælde bemærkede observatører kun "Staphylococcus", som vi kategoriserede som "aureus", hvis konteksten antydede en patogen organisme. Diplococcus intracellulare meningitidis svarer til Neisseria meningitidis. Bacillus influenzae svarer til Haemophilus influenzae. Se Resultater for detaljer om "blandede pneumopatogener" og "andre bakterier" kategorier. Mange "andre" organismer var utvivlsomt utyede pneumokokker og streptokokker. Fed skrift angiver den største procentdel.

Tomatinfuenza i forbindelse med diffus bronkitis og/eller bronkiolitis, sommetider infiltrerende i bronkiolær submucosa [35]; den forårsagede serokonversion [56] og blev derefter typisk erstattet af andre sekundære organismer.

Kulturer af blodprøver i 30 militære og 12 civile serier, som undersøgte i alt 1887 forsøgspersoner (tabel 2), havde positive resultater i 70,3% af tilfældene og indeholdt typisk enten pneumokokker eller streptokokker i renkultur. Kulturer af pleural- eller empyemvæske, rapporteret i 23 militære og 12 civile serier, der undersøgte i alt 1245 forsøgspersoner (tabel 2), afslørede enten streptokokker eller pneumokokker som de hyppigst forekommende organisme i alle serier undtagen 7: i 4 serier blandede pneumopatogener dominerede, og i 3 serier dominerede *Staphylococcus aureus*. De fleste forsøgspersoner med positive dyrkningsresultater i blodet og pleural- eller empyemvæskeserien havde også 1 pneumopathogen dyrket i prøver fra lungerne (data ikke vist).

Ud af 2007 pneumokokisolater var 874 (43,5%) serotyped. ved agglutination. Type I blev isoleret fra 124 (14,2%) af 874 forsøgspersoner; type II fra 163 (18,6%); type IIa fra 26 (3,0%); type III fra 184 (21,1%); og type IV, en kategori der indeholder forskellige og på det tidspunkt ikke-typebestemmelige organismer fra 377 (43,1%).

Patologiske og bakteriologiske oplysninger indhentet fra senere pandemiske og sæsonbestemte influenzatilfælde. De virusser, der forårsagede Pandemierne i 1957 og 1968 var efterkommere af 1918-virussen i hvoraf 3 (1957-virussen) eller 2 (1968-virussen) nye fuglegensegmenter var blevet erhvervet ved reassortering [21]. Selvom lavere patogenicitet resulterede i langt færre dødsfald, og dermed færre obduktioner, De fleste dødsfald i 1957-1958 kunne tilskrives sekundære bakterielle lungebetændelse, som det havde været tilfældet i 1918. *Staphylococcus aureus*, en relativt mindre årsag til dødsfaldene i 1918, var dominerende i kulturreultater fra 1957-1958 [21, 57-61], og negative lungevævskulturer var mere almindelige, muligvis som følge af den udbredte administration af antibiotika [57, 58, 61]. De få relevante

Vante data fra pandemien 1968-1969 (se nedenfor) er i overensstemmelse med information fra de tidlige pandemier i det 20. århundrede.

Undersøgelser af human trakeobronkial biopsi udført siden Epidemien i 1957-1958 karakteriserede det naturlige forløb af influenzavirusinfektion som kendetegnet ved hurtig (inden for 24 timer) udvikling af bronkial epitelnekrose, bevarelse af basalmembranen lag, begrænset inflammatorisk respons og tegn på hurtig reparation [62], hvilket stemmer overens med observationer fra patologer i 1918-1919.

DISKUSSION

I den seneste influenzapandemi, der ikke involverede brugen af antibiotika til at undertrykke bakterier (pandemien 1918-1919), histologiske og bakteriologiske beviser tyder på, at Langt størstedelen af influenzadødsfald skyldtes sekundær bakteriel lungebetændelse. Overbevisende beviser for denne konklusion inkluderer undersøgelsen af 58 genudskårne og genfarvede obduktionsprøver, der viste ændringer, der var fuldt ud i overensstemmelse med klassiske beskrivelser af omfattende bakteriel lungebetændelse [25], dyrkningsresultater fra adskillige internationale obduktionsserier og konsistente epidemiologiske og kliniske fund (tabel 3).

Mellem 1890 og 1950 mente de fleste iagttagere, at dødelig influenza var en polymikrobiel infektion, hvor et fremkaldende agens af lav patogenicitet (enten en bakterie såsom *Bacillus influenzae* eller et "filterpassagemiddel" – hvoraf de fleste nu er blevet identificeret som vira) virkede synergistisk med kendte pneumo-patogene bakterier [13, 14, 20, 33, 64-66]. Denne opfattelse blev dramatisk understøttet i 1917-1918 af mæslingeepidemierne i Den amerikanske hærs træningslejre, hvor de fleste dødsfald skyldtes streptokokpneumoni eller, mindre almindeligt, pneumokokpneumoni lungebetændelse [20, 30, 32]. Dødsfaldene som følge af lungebetændelse under in-

Tabel 3. Oversigt over beviser fra influenzapandemien 1918-1919, der stemmer overens med konklusionen om, at bakteriel lungebetændelse snarere end primær viral lungebetændelse, var årsag til de fleste dødsfald.

Beviser, efter type	Relevant reference(r)
Patologisk bevis	
De fleste obduktioner afslørede alvorlig bakteriel lungebetændelse forårsaget af almindelige organismer i de øvre luftveje	{20, 27–33}
Med hensyn til type, mønster og dødelighed, influenzaassocieret bakteriel lungebetændelse, inklusive kronisk lobær lungebetændelse, var typisk for lungebetændelse i perioder, hvor influenza ikke var udbredt; bronkopneumoni, forbundet med diffus "panbronkitis", der dominerer	[25, 28, 33, 34]
Ved obduktion var tidlig og/eller omfattende reparation af, hvad der nu menes at være primære virale forandringer, tydelig; alvorlig følgevirkningerne hos overlevende af lungebetændelse var minimale	[20, 30, 32]
Det patologiske billede af bakteriel bronkopneumoni forbundet med influenza i 1918-1919 var stærkt lig det mere dødelige mæslinge-bakteriel bronkopneumoni-epidemier i 1917-1918	[20, 27, 63]
Blandet pneumopatogen-associeret lungebetændelse var mere dødelig end enkelt pneumopatogen lungebetændelse	[29]
Tilfælde af lungebetændelse udviste ensartet diffus og omfattende trakeobronkitis og/eller bronkiolitis, sværhedsgraden af hvilket korrelerede med lungebetændelsens sværhedsgrad i grad og anatomisk placering	[29]
Demografisk og/eller epidemiologisk evidens	
De fleste influenzatilfælde var typiske for de tilfælde, der ses i dag: milde, ukomplicerede og forbundet med fuld bedring	[13–17]
Dødeligheden i alle aldre var forbundet med forekomsten af bakteriel lungebetændelse, ikke med forekomsten af influenzaanfald eller lungebetændelse. dødelighedsrater	[19, 21]
Børn i alderen 5-15 år i 1918-1919 havde de højeste anfaldsrater, men den laveste dødelighed, svarende til lave rater set i 1889-1893 og umiddelbart før og efter pandemien 1918-1919 – rater tilsyneladende uforenelige med viral virulens alene	[14, 21]
Forekomsten af influenzaassocieret lungebetændelse og dødsfald som følge af influenza var signifikant højere i det amerikanske militær lejr, som oplevede bakterielle "koloniseringsepidemier"	[63]
Den gennemsnitlige tid fra influenza til lungebetændelse i tilfælde med dødelig udgang (10 dage) kan være mere konsistent med bakteriel end viral lungebetændelse	[29]
Bevis for behandlingsrespons	
Den næsten universelle observation af, at streng sengeleje tidligt i forløbet af ukompliceret influenza forhindrede lungebetændelse og død er i overensstemmelse med en effekt af isolation fra bærere af bakterielle patogener	[13, 14]

Influenzapandemien i 1918 viste sig patologisk set at ligne de dengang nylige dødsfald som følge af lungebetændelse forårsaget af mæslinger. epidemier, som eksperter anså for at være et resultat af en nyligt opstået sygdom: epidemisk bakteriel lungebetændelse udløst af fremherskende luftvejsagenser [20, 33, 63].

Spørgsmålet om, hvorvidt patogenesen ved alvorlig influenzaassocieret lungebetændelse primært var viral (dvs. antages at være ukendt ætiologisk agens i 1918) eller en kombination af viral og bakterielle agenser blev omhyggeligt overvejet af patologer i 1918-1919, uden endelig løsning [26, 33]. Problemet var behandlet på ny i begyndelsen af 1930'erne, da Shope udgav en serie af eksperimentelle studier, der involverede den netop opdagede svin influenza A-virus: alvorlig sygdom i en dyremodel resulterede kun når virussen og *Hemophilus influenzae suis* blev administreret sammen [67]. I 1935 studerede Brightman kombineret human influenza- og streptokokinfektion i en intranasal fritteprøve. inokulationsmodel. Selvom ingen af agenserne var patogener når de blev givet alene, var de meget dødelige i kombination [68] Hos rhesusaber var humane influenzavirus givet intranasalt ikke patogener, men kunne gøres det ved nasofaryngeal instillation af ellers ikke-patogene bakterier [69].

I løbet af 1940'erne blev der udført yderligere undersøgelser af fitter, mus og rotter fastslået, at influenzaviruset i kombination med en hvilken som helst af adskillige pneumopatiske bakterier virkede synergistisk for at producere

enten en højere forekomst af sygdom, en højere dødelighed eller en forkortet tid til død [70-73]; disse effekter kunne afbødes eller elimineres, hvis antibiotika blev givet kort efter etablering af kombineret infektion [73]. Nyere data tyder på at influenzavaccination kan forebygge bakteriesygdomme [74].

Som McCullers [75] for nylig har gennemgået, har en række eksperimentelle undersøgelser i løbet af de sidste 3 årtier identificeret mulige mekanismer, hvorved coinfection med influenzavirus og bakterier kan påvirke patogeniciteten. Disse omfatter viral neuraminidase (NA)-induceret eksponering af bakterielle adhærensreceptorer; bakteriel NA-induceret opregulering af influenzainfektion; interleukin 10-induceret modtagelighed for pneumokokker og muligvis stafylokokker [76]; interferon type 1-effekter [77]; viral PB1-F2-effekter, de proapoptiske og mitokondriopatiske effekter af som er korreleret med forstærket bakteriel infektion [78]; og virusinduceret desensibilisering til bakterielle Toll-lignende receptorligander [79].

Vi mener, at vægten af 90 års bevismateriale (tabel 3), inklusive det exceptionelle, men stort set glemte arbejde af en tidligere generation af patologer, indikerer, at langt størstedelen af Lungedødsfald som følge af pandemiske influenzavirus er et resultat af dårligt forståede interaktioner mellem den inficerende virus og sekundære infektioner forårsaget af bakterier, der koloniserer de øvre luftveje. Dataene er i overensstemmelse med en naturlig

historie, hvor virussen, stærkt cytopatisk for bronkial og bronkiolære epitelceller, strækker sig hurtigt og diffust nedad åndedrætsræet beskadiger epitelet tilstrækkeligt til at bryde ned den mukociliære barriere for bakteriel spredning, og hvis det er muligt få adgang til det distale respirationstræ – måske på baggrund af Receptor-affinitet [80] — skaber både en direkte vej for sekundær bakteriel spredning og et miljø (cellenekrose og proteinholdig ødemvæske), der er gunstigt for bakterievækst. Det forbliver uafklaret, om samkoloniserende, ikke-pneumopatiske organismer i de øvre luftveje, såsom *Bacillus (Hemophilus) influenzae*, spiller en sekundær rolle eller blot er uskyldige tilskuere. Det er usikkert på, hvorfor *Hemophilus influenzae* var meget mindre fremtrædende i 1957-1958 og derefter, men dette fænomen kan relateres til antibiotikabrug og muligvis i de senere år til *Hemophilus influenza b* vaccination af børn.

Den ekstraordinære alvor af pandemien i 1918 er fortsat uforklarlig. At dødsårsagerne omfattede så mange forskellige bakterier, alene eller i komplekse kombinationer, taler imod specifikke virulente bakteriekloner. De patologiske og bakteriologiske Data synes at stemme overens med virusens kopatogene egenskaber i sig selv, måske relateret til virusvækst, evnen til celle-til-celle spredning, celletropisme eller interferens med eller induktion af immunrespons. Visse observatører mente, at kotransmission af influenzaagenset og af pneumopatogene bakterier var ansvarlig for mange alvorlige og dødelige tilfælde, især under Oktober-november 1918 højdepunkt for dødelighed og dødsfald rater [81]. Vi spekulerer i, at enhver influenzavirus med en øget evne til at sprede sig til og beskadige bronkier og/eller bronkiolære epitelceller, selv i nærvær af en intakt hurtig reparativ reaktion, kan fremskynde forekomsten af alvorlig og potentielt dødelig bakteriel lungebetændelse på grund af udbredt bakterier i de øvre luftveje.

I den moderne tidsalder er den udbredte brug af antibiotika og etablering af livsforlængende intensivbehandling gøre det vanskeligere end det var i 1918 at dokumentere betydningen. Betydningen af bakteriel lungeinfektion for influenzarelateret dødelighed. Influenzaassocierede lungebetændelsesmønstre kan nu påvirkes af administration af pneumokokker, *Hemophilus influenzae b* og meningokokkvaccine, og tilfældene har haft en tendens forekomme hos ældre personer, som sjældent gennemgår obduktion. Influenzapandemien i 1968 var mild, og der blev foretaget obduktionsundersøgelser. usædvanlig [21]. Fatale tilfælde af influenzaassocieret viral lungebetændelse, der betragtes som "primær" (dvs. med ringe eller ingen bakterievækst) identificeres fortsat [82, 83]; dog, deres forekomst synes at være lav, selv under pandemier. Spørgsmålet om patogenesen af dødelig influenza-associeret lungebetændelse er fortsat vigtigt; det faktum, at selv alvorlige, virusinducerede vævsskade efterfølges normalt af hurtig og omfattende reparation [20, 26] antyder, at tidlig og aggressiv behandling, herunder antibiotika og intensiv behandling kunne redde de fleste patienter [84, 85] og understreger også vigtigheden af forebyggelse og profylakse.

Pandemien i 1918 og de efterfølgende pandemier adskilte sig med hensyn til spektret og omfanget af sekundær bakteriel lungebetændelse (f.eks. ændringen i prævalens i løbet af antibiotikæraen til overvejende stafylokok sekundær lungebetændelse, i modsætning til streptokok-, pneumokok- og blandet sekundær lungebetændelse; og den stærkt reducerede involvering af *Bacillus [Hemophilus] influenzae*), hvilket tyder på, at yderligere faktorer påvirker niveauet af influenzamorbidity og -dødelighed. Disse kan omfatte brugen af antibiotika og antivirale midler, antallet af influenzavaccination og bakterievaccination samt demografiske og sociale faktorer. Den aldrende befolkning i USA Stater, det stigende antal personer, der bor på plejehjem faciliteter, og antallet af personer, der er immunsupprimerede eller ramt af hjertesygdomme, nyresygdomme og/eller diabetes mellitus, repræsenterer alle potentielle faktorer, der kan ændre sig profilen af sygelighed og dødelighed under en fremtidig pandemi. For eksempel er ældre på plejehjem i risiko for lungebetændelse forårsaget af enteriske organismer og undertiden af lægemiddelresistente nosokomielle organismer. Spredning af bakterier såsom methicillinresistente *Staphylococcus aureus* og stærkt patogene kloner af *Streptococcus pyogenes* udgør mere generelle risici [86].

Den virale ætiologi og tidspunktet for den næste influenzapandemi kan ikke forudsiges [87]. Hvis, som nogle frygter, en fremtidig pandemi er forårsaget af en afledning af den nuværende højpatogene fuglevirus H5N1, lærdomme fra tidligere pandemier er muligvis ikke strengt anvendelig. Selvom histopatologiske oplysninger vedrørende nuværende humane H5N1-infektioner er sparsomme [10], er dens Patogene mekanismer kan være atypiske, fordi virussen er dårligt tilpasset mennesker [88], og fordi nogle stammer i visse eksperimentelle dyremodeller [f.eks. 89] har induceret alvorlig patologi, der adskiller sig fra de fund, der er forbundet med cirkulerende humane influenzavirusser (som i disse modeller forårsager sygdom, der ligner selvbegrænsende sæsoninfluenza hos mennesker [90]). Men hvis en H5N1-virus skulle tilpasse sig fuldt ud til mennesker, Det klinisk-patologiske spektrum af associeret sygdom kunne blive mere lig det, der var tilfældet med tidligere pandemier.

Hvis den næste pandemi er forårsaget af en mennesketilpasset virus, der ligner dem, der er blevet kendt siden 1918, mener vi, at infektionen er sandsynligvis opføre sig som i tidligere pandemier, hvilket udløser alvorlige sygdom forbundet med udbredte koloniserende bakterier. Nylige undersøgelser har diskuteret vigtigheden af nye og forbedrede antivirale lægemidler og influenzavacciner mod influenza i bekæmpelsen af en pandemi [84, 91, 92]. Nærværende arbejde fører os til den konklusion at ud over disse kritiske indsatser, forebyggelse, diagnose, profylakse og behandling af bakteriel lungebetændelse, samt oplagring af antibiotika og bakterievacciner [84, 85, 93] bør være blandt de højeste prioriteter i pandemiplanlægningen. Vi er opmuntrede over, at sådanne overvejelser allerede er i gang diskuteret og implementeret af de agenturer og personer, der er ansvarlige for sådanne planer [94, 95].

Taksigelser

Vi takker Betty Murgolo og personalet på National Institutes of Health (NIH) Library for omfattende forskningsindsats med at finde publikationer, og personalet på History of Medicine Division, National Library of Medicine, NIH, for yderligere biblioteksforskningsstøtte. Vi takker også Cristina Cassetti, PhD, og Andrea Scollard, DDS, PhD, for oversættelse af henholdsvis italiensksprogede og portugisisksprogede artikler; Hillery A. Harvey, PhD, for videnskabelig assistance; og Gregory K. Folkers, MS, MPH, for nyttig diskussion og redaktionel assistance. John J. McGowan, PhD, og personalet på National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Pandemic Influenza Digital Archives-projektet ydede betydelig assistance med at organisere og indeksere historiske manuskripter.

Referencer

- Cruveilhier L. Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. *Annales de l'Institut Pasteur* **1919**; 33:448–61.
- Det amerikanske sundhedsministerium (HHS). HHS' plan for pandemisk influenza. Washington, DC: US Government Printing Office, 2005. Tilgængelig på: <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/pdf/HHSPandemicInfluenzaPlan.pdf>. Tilgået 16. juni 2008.
- Morens DM, Fauci AS. Influenzapandemien i 1918: indsigt i det 21. århundrede. *J Infect Dis* **2007**; 195:1018–28.
- Dauer CC, Serfling RE. Dødelighed fra influenza 1957-1958 og 1959 – 1960. *Am Rev Respir Dis* **1961**; 83(Suppl):15–28.
- Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. En undersøgelse af overdødelighed under influenzaepidemier i USA, 1968-1976. *Am J Epidemiol* **1981**; 113:30-43.
- Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV m.fl. Karakterisering af den rekonstruerede spanske influenzapandemivirus fra 1918. *Science* **2005**; 310:77–80.
- Palese P, Tumpey TM, Garcia-Sastre A. Hvad kan vi lære af at rekonstruere den uddøde pandemiske influenzavirus fra 1918? *Immunity* **2006**; 24:121–4.
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Indledende genetisk karakterisering af den "spanske" influenzavirus fra 1918. *Science* **1997**; 275:1793–6.
- Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Oprindelse og udvikling af det "spanske" influenzavirus hæmagglutiningen fra 1918. *Proc Natl Acad Sci USA* **1999**; 96:1651-6.
- Taubenberger JK, Morens DM. Patologien af influenzavirusinfektioner. *Annu Rev Pathol Mech Dis* **2008**; 3:499–522.
- Billings JS, Fletcher R, Garrison FH, red. *Index Medicus*. Sæson II (18 bind). Washington, DC: Government Printing Office, **1903-1920**.
- Surgeon General's Offices bibliotek, United States Army. Indeks-katalog for Surgeon General's Offices bibliotek, United States Army. Forfattere og emner. Serie III (10 bind). Washington, DC: US Government Printing Office, 1918-1932.
- Vaughan WT. Influenza: en epidemiologisk undersøgelse. Monografiserie nr. 1. Baltimore, Maryland: American Journal of Hygiene, **1921**.
- Jordan EO. Epidemisk influenza: en undersøgelse. Chicago, Illinois: American Medical Association, **1927**.
- Thomson D, Thomson R. *Annals of the Pickett-Thomson Research Laboratory*. Bind X. Influenza (del II). Med særlig henvisning til komplikationer og følgevirkninger, bakteriologi af influenzalignende lungebetændelse, patologi, epidemiologiske data, forebyggelse og behandling. London: Bail-lière, Tindall & Cox, **1934**.
- Phillips H, Killingray D, red. Den spanske syge-pandemi i 1918 – 19. Nye perspektiver. London: Routledge, **2003**.
- Byerly CR. Krigsfeber: influenzaepidemien i den amerikanske hær under Første Verdenskrig. New York: New York University Press, **2005**.
- Frankel LK, Dublin LI. Influenzadødelighed blandt lønmodtagere og deres familier. En foreløbig resultatopgørelse. *Am J Public Health* **1919**; 9:731–42.
- Collins SD. Alders- og kønsbaseret forekomst af influenza og lungebetændelse, sygelighed og dødelighed i epidemien 1928-29 med sammenlignende data for epidemien 1918-19. *Public Health Rep* **1931**; 46:1909-37.
- Opie EL, Blake FG, Rivers TM. Patologien og bakteriologien af lungebetændelse efter influenza. Kapitel IV. I: Opie EL, Blake FG, Small JC, Rivers TM, red. *Epidemisk luftvejssygdom. Lungebetændelser og andre infektioner i luftvejene, der ledsager influenza og mæslinger*. St. Louis: CV Mosby, 1921:107–281.
- Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: moderen til alle pandemier. *Emerg Infect Dis* **2006**; 12:15–22.
- Lovgivende forsamling, New South Wales. Rapport fra generaldirektøren for folkesundhed, New South Wales, for året 1919, inklusive en rapport om influenzaepidemien, 1919. Sydney: William Applegate Gullick, **1920**.
- Reid AH, Taubenberger JK. Influenzaen i 1918 og andre influenzapandemier: "derovre" og tilbage igen. *Lab Invest* **1999**; 79:95–101.
- Hers JFP, Masurel N, Mulder J. Bakteriologi og histopatologi af luftvejene og lungerne ved dødelig asiatisk influenza. *Lancet* **1958**; 2:1141–3.
- Mulder J, Hendes JFP. Influenza. Groningen: Wolters-Noordhoff, **1972**.
- Hers JFP. Histopatologien i luftvejene ved human influenza. Leiden: HE Stenfort, **1955**.
- Goodpasture EW. Betydningen af visse lungelæsioner i forhold til influenzaens ætiologi. *Am J Med Sci* **1919**; 158:863–70.
- Klotz O. Patologien ved epidemisk influenza. I: Medlemmer af det medicinske fakultet, University of Pittsburgh, red. *Studier af epidemisk influenza omfattende kliniske og laboratorieundersøgelser udført af medlemmer af det medicinske fakultet, University of Pittsburgh*. Pittsburgh: University of Pittsburgh, 1919:207–294.
- Lucke B, Wight T, Kime E. Patologisk anatomi og bakteriologi af influenza: epidemi i efteråret 1918. *Arch Intern Med* **1919**; 24:154 – 237.
- MacCallum WG. Patologi ved epidemisk lungebetændelse i lejre og kantonen i 1918. *Med Rec* **1919**; 95:776–84.
- Tobias JW. Anatomía Patológica de la gripe pandémica. *Rev Med Univ Buenos Aires* **1920**; 17:109–99.
- Winternitz MC, Wason IM, McNamara FP. Influenzaens patologi. New Haven: Yale University Press, **1920**.
- MacCallum WG. Patologisk anatomi af lungebetændelse forbundet med influenza; 23 plancher. *Johns Hopkins Hosp Rep* **1921**; 20:149-249.
- Kelly FB. Observationer af 6.500 tilfælde af lobær lungebetændelse på Cook County Hospital, Chicago. *J Infect Dis* **1926**; 38:24-36.
- Reckford FFD. Akut alveolær og interstitiel emfysem ved influenzabronkopneumoni. *Pennsylvania Med J* **1920**; 23:379-87.
- Roos C. Noter om bakteriologien og den selektive virkning af B. influenzae Pfeiffer. *J Immunol* **1919**; 4:189-201.
- Wynn WH. Kronisk influenzafibrose i lungerne. *Lancet* **1927**; 2:964–7.
- Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemisk influenza og lungebetændelse på et stort civil hospital. *J Am Med* **1918**; 71:1562–5.
- Holm ML, Davison WC. Meningokokk-pneumoni. I. Forekomsten af postinfluenza-pneumoni, hvor diplococcus intracellularis meningitidis blev isoleret. Fra observationer i Camp Coetquidon, AEF, Frankrig. *Bull Johns Hopkins Hosp* **1919**; 30:324-9.
- Hirsch EF, McKinney M. En epidemi af pneumokokk-bronkopneumonia. *J Infect Dis* **1919**; 24:594-617.
- Little TR. Diskussion om influenza. *Proc R Soc Med (Storbritannien)* **1918**; 12:36–41.
- Rucker JB, Wenner JJ. Friedländer bacillus, den forårsagende faktor i bronkopneumoni efter influenza. *Proc Pathol Soc Philadel-phia* **1918**; 21:41–2.
- Rucker JB, Wenner JJ. Friedländer bacillus den forårsagende faktor i bronchopneumoni efter influenza. *NY Med J* **1918**; 108:1066–9.
- Abrahams A, Hallows N, French H. En yderligere undersøgelse af influenza-pneumokok- og influenza-streptokok-septikæmi: epidemisk influenza-"pneumoni" af meget dødelig type og dens relation til "purulent bronkitis." *Lancet* **1919**; 1:1–11.

45. Findlay GM. Noter om bakteriologien ved influenzaepidemier i Nedre Egypten. *Lancet* **1919**; 1:1113–14.

46. Fiore G. Contributo allo studio batteriologico dell'epidemia di influenza 1918. *Riv Clin Pediatr (Firenze)* **1919**; 17:281-303.

47. Gibson HG, Bowman FB. Den bakteriologiske flora i luftvejene i tilfælde af influenza. I: MRC (Medical Research Council), red. Special Report Series, nr. 36. Undersøgelser af influenza på hospitaler i de britiske hæere i Frankrig, 1918: del I. (Abbeville Research Team). 2. London: Hans Majestæts Stationery Office, 1919: 37–46.

48. Medalia LS. Influenzaepidemi i Camp MacArthur: ætiologi, bakteriologi, patologi og specifik terapi. *Boston Med Surg J* **1919**; 180:323–30.

49. Moses A. Bacteriologia da grippe. *Bras Med* **1919**; 33:37–9.

50. Spooner LH, Scott JM, Heath EH. En bakteriologisk undersøgelse af influenzaepidemien i Camp Devens, Mass. *J Am Med Assoc* **1919**; 72:155–9.

51. Baker SL. Rapport om bakteriologisk arbejde med influenza på Royal Naval Hospital, Haslar. *JR Nav Med Serv* **1920**; 6:446–53.

52. Bakwin H. Gross patologi af influenzalignende lungebetændelse i Frankrig. *Am J Med Sci* **1920**; 159:435–42.

53. Schärer R. Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Mit besonderer Berücksichtigung der mikroskopischen Lungenbefunde [indledende afhandling]. Bern: Paul Haupt, **1920**.

54. Tunnicliff R. Observationer af grønproducerende influenzakokker. *J Imperfect Dis* **1920**; 26:405–17.

55. Harkavy J, Selby JH. Influenza-lungebetændelse fra klinisk og røntgenundersøgelse Undersøgelse. *Am J Roentgenol* **1920**; 7:109-16, 148-65.

56. Wollstein M. Pfeiffers bacille og influenza: en serologisk undersøgelse. *J Exp Med* . **1919**; 30:555–68.

57. Mark DD. Patologien ved influenza i 1957 (asiatisk). *Am Rev Tuberc Pulmon Dis* **1959**; 79:440-9.

58. Robertson L, Caley JP, Moore J. Betydningen af Staphylococcus aureus ved lungebetændelse i influenzaepidemien af A i 1957. *Lancet* **1958**; 2:233–6.

59. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studier af influenza under pandemien 1957-1958. II. Pulmonale komplikationer ved influenza. *J Clin Invest* **1959**; 38:213-65.

60. Oswald NC, Shooter RA, Curwen MP. Lungebetændelse, der komplicerer asiatisk sygdom influenza. *Br Med J* **1958**; 2:1305-11.

61. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Klinisk-patologisk undersøgelse af 33 dødelige tilfælde af asiatisk influenza. *N Engl J Med* **1959**; 260:509-18.

62. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Bronkotra-keal respons ved human influenza, type A asiatisk stamme, undersøgt ved lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse af bronkoskopiske biopsier. *Arch Intern Med* **1961**; 108:376 -88.

63. MacCallum WG. Patologiske studier i de seneste epidemier af lungebetændelse. *Trans South Surg Assoc* **1918-1919**; 31:180-92.

64. Leichtenstern O. Mittheilungen über die Influenzaepidemie i Köln. *Dtsch Med Wochenschr* **1890**; 16:212–5, 320 –1, 388 –9, 485–6, 509 –11, 642–3, 665–6, 936 –40, 957–8.

65. Maxwell ES, Ward TG, Van Metre TE. Forholdet mellem influenzavirus og bakterier i ætiologien af lungebetændelse. *J Clin Invest* **1949**; 28:307–18.

66. Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Opdagelse og karakterisering af den pandemiske influenzavirus fra 1918 i historisk kontekst. *Antivir Ther* **2007**; 12:581–91.

67. Shope RE. Svineinfluenza. III. Filtreringsforsøg og ætiologi. *J Exp Med* **1931**; 54:373–85.

68. Brightman IJ. Streptokokinfektion hos friter inokuleret med human influenzavirus. *Yale J Biol Med* **1935**; 8:127–35.

69. Wilson HE, Saslaw S, Doan CA, Woolpert OC, Schwab JL. Reaktionen hos aber på eksperimentelle blandede influenza- og Streptococcus-infektioner. En analyse af de relative roller af humoral og cellulær immunitet med beskrivelse af et interkurrent nefritisk syndrom. *J Exp Med* **1947**; 85:199-215.

70. Glover RE. Spredning af infektion fra frittens luftveje. II. Sammenhæng mellem influenza A-virus og Streptococcus gruppe C. *Br J Exp Pathol* **1941**; 22:98-107.

71. Schwab JL, Blubaugh FC, Woolpert OC. Musenes respons på intranasal podning af blandinger af *Streptococcus hemolyticus* og influenzavirus. *J Bacteriol* **1941**; 41:59-60.

72. Francis T, Vicente de Torregrosa M. Kombineret infektion af mus med *H. influenzae* og influenzavirus ad intranasal rute. *J Infect Dis* **1945**; 76:70-7.

73. Harford CG, Smith MR, Wood WB. Sulfonamidkemoterapi af kombineret infektion med influenzavirus og bakterier. *J Exp Med* **1946**; 83:505–18.

74. Lee SE, Eick A, Bloom MS, Brundage JF. Influenzaimmunisering og efterfølgende diagnoser af gruppe A *streptokoksygdomme* blandt amerikanske hærs praktikanter, 2002-2006. *Vaccine* **2008**; 26:3383-6.

75. McCullers JA. Indsigt i samspillet mellem influenzavirus og pneumokokker. *Clin Microbiol Rev* **2006**; 19:571-82. 76. van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JHM, et al. Influenza-induceret ekspression af indolamin 2,3-dioxygenase øger interleukin-10 produktion og bakteriel udvækst under sekundær pneumokok lungebetændelse. *J Infect Dis* **2006**; 193:214 –22.

77. Navarini AA, Recher M, Lang KS m.fl. Øget modtagelighed for bakteriel superinfektion som følge af medfødte antivirale reaktioner. *Proc Natl Acad Sci USA* **2006**; 103:15535–9.

78. McAuley JL, Hornung F, Boyd KL m.fl. Ekspression af 1918 influenza A-virus PB1-F2 forstærker patogenesen af viral og sekundær bakteriel lungebetændelse. *Cell Host Microbe* **2007**; 2:240–9.

79. Didierlaurent A, Goulding J, Patel S m.fl. Vedvarende desensibilisering over for bakterielle Toll-lignende receptorligander efter remission af respiratorisk influenzainfektion. *J Exp Med* **2008**; 205:323–329.

80. Stevens J, Blixt O, Glaser L m.fl. Glykan-mikroarrayanalyse af hæmagglutinin fra moderne og pandemiske influenzavirusser afslører forskellige receptorspecificiteter. *J Mol Biol* **2006**; 355:1143–55.

81. Logan WR. En undersøgelse af pneumokok- og streptokokgrupperne i deres relation til influenza. *Edinburgh Med J* **1921**; 26:294-312.

82. Bogart DB, Liu C, Ruth WE, Kerby GR, Williams CH. Hurtig diagnose af primær influenza-lungebetændelse. *Chest* **1975**; 68:513–7.

83. Guarnier J, Paddock CD, Shieh WJ, et al. Histopatologiske og immun-nohistokemiske træk ved dødelig influenzavirusinfektion hos børn i sæsonen 2003-2004. *Clin Infect Dis* **2006**; 43:132-40.

84. Memoli MJ, Morens DM, Taubenberger JK. Pandemi og sæsoninfluenza: terapeutiske udfordringer. *Drug Discov Today* **2008**; 13:590-5.

85. Brundage JF. Interaktioner mellem influenza og bakterielle respiratoriske patogener: implikationer for pandemiberedskab. *Lancet Infect Dis* **2006**; 6:303–12.

86. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Komplikationer ved viral influenza. *Am J Med* **2008**; 121:258-64.

87. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. Den næste influenzapandemi: kan den forudsiges? *JAMA* **2007**; 297:2025–27.

88. Forfatterudvalget for den anden Verdenssundhedsorganisations konsultation om kliniske aspekter af menneskelig infektion med fugleinfluenza A (H5N1)-virus: opdatering om fugleinfluenza A (H5N1)-virusinfektion hos mennesker. *N Engl J Med* **2008**; 358:261–73.

89. Salomon R, Franks J, Govorkova EA m.fl. Polymerasekompleksgenerne bidrager til den høje virulens af det humane H5N1-influenzavirusisolat A/Vietnam/1203/04. *J Exp Med* **2006**; 203:689–97.

90. Reuman PD, Keely S, Schiff GM, James N. Vurdering af tegn på influenzasygdom i ildermodellen. *J Virol Methods* **1989**; 24:27–34.

91. Palese P. Influenza: gamle og nye trusler. *Nat Med* **2004**; 10(12 Suppl): S82-7.

92. Subbarao K, Murphy BR, Fauci AS. Udvikling af effektive vacciner mod pandemisk influenza. *Immunity* **2006**; 24:5–9.

93. Videnskabelig Rådgivende Gruppe om Pandemisk Influenza, Sundhedsministeriet (Storbritannien). Gennemgang af evidensgrundlaget for kliniske modforanstaltninger og risiko fra H5N1. Tilgængelig på: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_077276. Tilgået 16. juni 2008.

94. Amerikanske centre for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse. Strategisk nationalt beredskabslager (2008). Tilgængelig på: <http://www.bt.cdc.gov/stockpile/>. Tilgået 16. juni 2008.

95. Verdenssundhedsorganisationen. Pandemiberedskab (2008). Tilgængelig på: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/>. Tilgået 16. juni 2008.



COVID-19 er en ny og hurtigt udviklende situation.

- Få de seneste oplysninger om folkesundhed fra CDC »
- Få den seneste forskningsinformation fra NIH »
- Vejledning fra NIH-personale om coronavirus (kun NIH) »

PRESSEMEDDELELSER

Tirsdag den 19. august 2008

Bakteriel lungebetændelse forårsagede de fleste dødsfald i influenzapandemien i 1918

Implikationer for fremtidig pandemiplanlægning

Størstedelen af dødsfaldene under influenzapandemien i 1918-1919 var ikke forårsaget af influenzavirus alene, rapporterer forskere fra National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), en del af National Institutes of Health. I stedet bukkede de fleste ofre under for bakteriel lungebetændelse efter influenzavirusinfektion. Lungebetændelsen blev forårsaget, da bakterier, der normalt bebor næse og hals, invaderede lungerne langs en bane, der blev skabt, da virussen ødelagde cellerne, der beklæder bronkierne og lungerne.

En fremtidig influenzapandemi kan udfolde sig på en lignende måde, siger forfatterne af NIAID, hvis artikel i 1. oktober-udgaven af *The Journal of Infectious Diseases* er nu tilgængelig online. Forfatterne konkluderer derfor, at omfattende pandemiforberedelser ikke kun bør omfatte bestræbelser på at producere nye eller forbedrede influenzavacciner og antivirale lægemidler, men også bestemmelser for at oplagre antibiotika og bakterievacciner.

Arbejdet præsenterer supplerende beviser fra patologi og medicinhistorie til støtte for denne konklusion. "Vægten af de beviser, vi undersøgte fra både historiske og moderne analyser af influenzapandemien i 1918, favoriserer et scenarie, hvor viruskader efterfulgt af bakteriel lungebetændelse førte til langt de fleste dødsfald," siger medforfatter NIAID-direktør Anthony S. Fauci, MD. "I bund og grund ramte virussen det første slag, mens bakterierne gav knockout-slaget."

NIAID-medforfatter og patolog Jeffery Taubenberger, MD, Ph.D., undersøgte lungevævsprøver fra 58 soldater, der døde af influenza på forskellige amerikanske militærbaser i 1918 og 1919. Prøverne, der var bevaret i paraffinblokke, blev skåret om og farvet for at muliggøre mikroskopisk evaluering. Undersøgelsen afslørede et spektrum af vævsskader "lige fra ændringer karakteristiske for den primære virale lungebetændelse og tegn på vævsreparation til tegn på alvorlig, akut, sekundær bakteriel lungebetændelse," siger Dr. Taubenberger. I de fleste tilfælde, tilføjer han, syntes den dominerende sygdom på dødstidspunktet at have været bakteriel lungebetændelse. Der var også tegn på, at virussen ødelagde cellerne, der beklæder bronkierne, herunder celler med beskyttende hårlignende fremspring eller cilier. Dette tab gjorde andre typer celler i hele luftvejene - inklusive celler dybt nede i lungerne - sårbare over for angreb fra bakterier, der migrerede ned ad den nyoprettede bane fra næse og hals.

I en søgen efter at få fat i alle videnskabelige publikationer, der rapporterer om patologien og bakteriologien i influenzapandemien 1918-1919, har Dr. Taubenberger og NIAID-medforfatter David Morens, MD, søgt i bibliografiske kilder efter artikler på alle sprog. De gennemgik også videnskabelige og medicinske tidsskrifter udgivet på engelsk, fransk og tysk og fandt alle artikler, der rapporterede om obduktioner udført på influenzaofre. Ud fra en pulje af mere end 2.000 publikationer, der udkom mellem 1919 og 1929, identificerede forskerne 118 vigtige obduktionsserier. I alt repræsenterede de obduktionsserier, de gennemgik, 8.398 individuelle obduktioner udført i 15 lande.

De offentliggjorte rapporter "påviste tydeligt og konsekvent sekundær bakteriel lungebetændelse forårsaget af almindelig øvre luftvejsflora i de fleste influenzadødsfald," siger Dr. Morens. Patologer på den tid, tilføjer han, var næsten enige i den overbevisning, at dødsfaldene ikke var direkte forårsaget af den dengang uidentificerede influenzavirus, men snarere skyldtes alvorlig sekundær lungebetændelse forårsaget af forskellige bakterier.

Uden de sekundære bakterieinfektioner kunne mange patienter have overlevet, mente eksperter på det tidspunkt. Faktisk var tilgængeligheden af antibiotika under de andre influenzapandemier i det 20. århundrede, især dem i 1957 og 1968, var sandsynligvis en nøglefaktor i lavere antal dødsfald på verdensplan under disse udbrud, bemærker Dr. Morens.

Årsagen og tidspunktet for den næste influenzapandemi kan ikke forudsiges med sikkerhed, erkender forfatterne, og det samme gælder virulensen. den pandemiske influenzavirusstamme. Det er dog muligt, at – ligesom i 1918 – et lignende mønster af virusskader efterfulgt af bakterielle invasion kunne udfolde sig, siger forfatterne. Forberedelser til diagnosticering, behandling og forebyggelse af bakteriel lungebetændelse bør være blandt de højeste prioriteter i planlægningen af influenzapandemien, skriver de. "Vi er opmuntrede af, at pandemiplanlæggere allerede overvejer og "implementering af nogle af disse handlinger," siger Dr. Fauci.

Besøg <http://www.PandemicFlu.gov> for samlet adgang til den amerikanske regerings information om fugleinfluenza og pandemisk influenza.

NIAID udfører og støtter forskning – på NIH, i hele USA og verden over – for at studere årsagerne til infektions- og immunmedierede sygdomme og at udvikle bedre metoder til at forebygge, diagnosticere og behandle disse sygdomme. Pressemeddelelser, faktablade og andet NIAID-relateret materiale er tilgængeligt på NIAID's hjemmeside på <http://www.niaid.nih.gov>.

Om National Institutes of Health (NIH): NIH, landets medicinske forskningsagentur, omfatter 27 institutter og centre og er et en del af det amerikanske sundhedsministerium. NIH er det primære føderale agentur, der udfører og støtter grundlæggende, klinisk og translationel medicinsk forskning og undersøger årsager, behandlinger og kure for både almindelige og sjældne sygdomme. For mere information om NIH og dets programmer, besøg www.nih.gov.

NIH ...Drejning af opdagelse Til Sundhed®

Reference

DM Morens et al. Den dominerende rolle af bakteriel lungebetændelse som dødsårsag ved pandemisk influenza: Implikationer for pandemisk influenza beredskab. De Tidsskrift for Infektionssygdomme DOI: 10.1086/591708 (2008).

###

Institut/Center

Nationalt Institut for Allergi og Infektionssygdomme (NIAID)

Kontakte

Anne A. Oplinger
301-402-1663

Kontakt os

 Abonner på pressemeddelelser

 RSS-feed

NIH...Forvandler opdagelser til sundhed®

National Institutes of Health, 9000 Rockville Pike, Bethesda, Maryland 20892

Det amerikanske ministerium for sundhed og menneskelige tjenester